

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° 188

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean-Alfred-Charles-André MEYNIARD

Né à Paris le 16 mai 1893
Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Décoré de la Croix de guerre
de la Croix de guerre belge
et de la Médaille de l'Yser

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Accidents causés par les Arsénobenzols

ENVISAGÉE AU POINT DE VUE MÉDICO-LÉGAL

Président : M. BALTHAZARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTE DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

221

188

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean-Alfred-Charles-André MEYNIARD

Né à Paris le 16 mai 1893

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Décoré de la Croix de guerre

de la Croix de guerre belge

et de la Médaille de l'Yser

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Accidents causés par les Arsénobenzols

ENVISAGÉE AU POINT DE VUE MÉDICO-LÉGAL



Président : M. BALTHAZARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTE DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
 ASSESSEUR : G. POUCHET
 PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHTER
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET
	LEJARS
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	DE LAPPERSONNE
Clinique ophtalmologique	LEGUEU
Clinique des maladies des voies urinaires.	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FISSINGER	LELORIER	REITERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'en entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur BALTHAZARD

Professeur de Médecine légale
A la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur
Décoré de la Croix de Guerre

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MM. les D^r ARROU (1911-1912).

LEGENDRE (1912).

PETIT (1912-1913).

Externat.

A MM. les D^{rs} BROUARDEL (1913-1914).

COURTOIS-SUFFIT (1919-1920).

RAVAUT (1920).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Accidents causés par les arsénobenzols envisagée au point de vue médico-légal

I

Toute la génération médicale contemporaine a vécu la période de discussions violentes que déclencha Ehrlich, quand il présenta son Salvarsan « hyper-idéal » puis son néosalvarsan. Pendant plusieurs années, les théories les plus diverses furent successivement proposées pour expliquer l'action thérapeutique et les accidents causés par ces produits, accidents qui, malheureusement, assombrissaient un peu un avenir plein de promesses.

Aujourd'hui que le temps a fait son œuvre, qu'il semble certes avoir amputé les espoirs de guérison définitive de la syphilis par les arsénobenzols, mais qu'il a donné, de l'avis unanime, à ces médicaments une place de choix et un emploi quasi indispensable dans le traitement de cette maladie ; aujourd'hui que l'arsénobenzol et ses dérivés ne sont plus l'unique apanage de maisons allemandes, mais que de nombreux chimistes français se sont mis à les fabriquer, nous faisant souvenir que le point de départ de la médication arsenicale était une découverte française (l'atoxyl de Béchamp de Montpellier, 1863) nous voudrions revoir en quelques pages ce qu'il reste de

toutes les études inspirées par les arsénobenzols quels sont les accidents dus à ces médicaments, dans quels cas pourra être engagée la responsabilité du médecin traitant ou du fabricant, enfin pour celui-ci, s'il existe des moyens de réaliser un produit non ou peu toxique et, pour celui-là, s'il lui est possible, avec un produit de bonne composition, d'éviter dans une certaine mesure ces accidents pénibles qui ont soulevé tant d'opposition contre les arsenicaux.

Dès maintenant, nous tenons à déclarer, qu'étudiant les arsénobenzols, il n'est pas dans notre intention d'opposer les accidents qui leur sont dus à leur action thérapeutique, mais au contraire, de chercher les moyens de les éviter pour faciliter la généralisation de l'emploi de médicaments excellents.

Le mercure — et nous avons présente à l'esprit une observation personnelle de noma mortel consécutif à une stomatite — les iodures, la digitale, le chloroforme, le chlorure d'éthyle, etc... ont leurs morts. Qui donc oserait les rayer de la thérapeutique? Il en est de même aujourd'hui pour les arsénobenzols. Comme tous médicaments actifs, ils ont leurs dangers que nous devons apprendre à connaître et à éviter.

II

LES ACCIDENTS DES ARSÉNOBENZOLS

Avant d'aborder la question de la responsabilité médicale proprement dite, il nous paraît nécessaire, pour pouvoir plus facilement l'étudier, de jeter un coup d'œil rapide sur les principaux accidents consécutifs aux injections d'arsénobenzols et sur leur pathogénie.

Ils peuvent se classer en deux groupes, les accidents immédiats et les accidents tardifs.

A. — Accidents immédiats

a) *Accidents locaux.* — Nous ne ferons que mentionner les accidents locaux dus à un défaut de technique de l'injection intraveineuse.

b) *Accidents généraux peu sérieux.* — Les accidents généraux peu sérieux sont représentés par l'élévation de la température, la céphalée, les nausées, les vomissements, des érythèmes divers.

a) *La crise nitritoïde.* — Mais c'est la crise nitritoïde de Milian qui constitue le plus grave de ces accidents immédiats. Ainsi nommée à cause de l'analogie d'aspect que présentent les malades avec ceux qui ont inhalé une forte dose de nitrite d'amyle, elle se caractérise par une première phase congestive

(face rouge, conjonctives injectées, œdèmes de la langue, des lèvres, de la luette, céphalée) et par une deuxième phase syncopale (faciès grippé, cadavérique, angoisse, pouls petit, ralenti, pouvant même disparaître). Dans les cas favorables, les accidents s'amendent et le malade, après une période de malaise général et de grande fatigue se rétablit rapidement.

B. — Accidents tardifs

a) *L'apoplexie séreuse.* — L'apoplexie séreuse apparaît exceptionnellement d'une façon immédiate, le plus souvent deux ou trois jours après l'injection. Le malade est pris brusquement de céphalée avec nausées et vomissements qui deviennent rapidement sanglants. Puis surviennent une agitation extrême, des crises épileptiformes avec phases clonique et tonique. Ces crises, d'une durée d'une minute environ, deviennent de plus en plus fréquentes, puis le malade tombe dans le coma et meurt au quatrième jour (Milian).

b) *Les neuro-récidives.* — Les neuro-récidives peuvent apparaître au bout de plusieurs semaines ou même de plusieurs mois. Ce sont des paralysies des nerfs craniens, du facial, du moteur oculaire commun, des névrites optiques, des troubles de l'audition, ces diverses manifestations pouvant être isolées ou s'associer les unes aux autres. Souvent chez ces malades il y a eu quelques signes d'intolérance immédiate (fièvre, céphalée, vomissements) dont l'ensemble constitue le neurotropisme d'alarme de Sicard.

c) *Les érythèmes.* — Les érythèmes apparaissent les uns au neuvième jour, les autres à la fin du traitement.

Les premiers sont des érythèmes scarlatiniformes,

morbilliformes ou polymorphes, s'accompagnant de fièvre élevée, de céphalée et de vomissements. Ils guérissent généralement en trois ou quatre jours sans reliquat.

Les seconds présentent les caractères d'une érythrodermie exfoliante. Ils s'accompagnent d'un prurit intense et d'un œdème considérable. Cette deuxième forme récidive à toute nouvelle injection et interdit la continuation du traitement.

d) *Les ictères.* — On discute encore sur les ictères survenus au cours du traitement par les arsénobenzols. Les uns comme Sicard les mettent sur le compte du médicament, les autres comme Milian en font des hépato-récidives.

e) *Les néphrites.* — Enfin on a signalé des accidents du côté du rein. Mais il semble que les néphrites aiguës ne surviennent que chez les néphritiques chroniques dont on a négligé d'analyser l'urine.

III

PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS DES ARSÉNOBENZOLS

Peu de questions ont soulevé plus de discussions que la pathogénie de ces divers accidents. De nombreuses théories ont été tour à tour proposées pour les expliquer. Nous les classerons en trois groupes suivant qu'elles mettent en cause le malade ou la maladie, le médecin, le médicament.

A. — Accidents dus au malade ou à la maladie

a) *L'idiosyncrasie*. — L'idiosyncrasie a souvent été mise en cause; mais ce mot cache surtout notre ignorance et sert plutôt à énoncer qu'à expliquer des phénomènes dont la raison nous échappe.

b) *Accidents nerveux tardifs*. — Ravaut a étudié les accidents nerveux succédant tardivement à un traitement arsenical. Se basant sur le fait qu'ils n'apparaissent presque exclusivement que chez les syphilitiques secondaires — qu'il a précédemment montrés, par l'examen systématique du liquide céphalo-rachidien, faisant régulièrement des réactions méningées — cet auteur admet que les arsénobenzols ne deviennent nocifs pour le système nerveux, que lorsqu'il existe à ce niveau des spiro-

chètes virulents. Seulement dans ces conditions, il s'y ferait une fixation de l'arsenic.

c) *Réactions de Herxheimer*. — On appelle réaction de Herxheimer la réaction inflammatoire qui se produit dans les tissus syphilitiques sous l'influence d'un traitement spécifique quelconque.

Elle a été attribuée soit à une hypersensibilité des cellules malades au médicament, soit à la mise en liberté d'endotoxines spirochéliennes produisant une congestion et un œdème locaux.

Cette réaction particulièrement sensible avec les arsénobenzols peut apparaître, sous l'influence du traitement, à toutes les périodes de la maladie et toucher le chancre, les plaques muqueuses, les ganglions, la roséole, le système nerveux (réactions méningées diverses), les organes des sens, à la période tertiaire les gommages quelles que soient leur position, la parasymphilie et l'hérédosymphilie. Milian attribue à cette réaction la plupart des accidents au cours du traitement de la syphilis par les arsenicaux.

d) *Accidents dus à la destruction des spirochètes*. — La réaction fébrile que l'on observe surtout après la première injection a été expliquée par la mort brutale d'un nombre considérable de tréponèmes et la diffusion dans l'organisme d'une grande quantité d'endotoxines mises en liberté (Leredde et Kuene-mann).

Jamin, dans sa thèse, soulève l'hypothèse que nombre de symptômes observés à la suite d'injections de salvarsan reconnaîtraient la même origine.

B. — Accidents dus au médecin

a) *Contre-indications non observées.* — Bien souvent des contre-indications, pourtant bien nettes n'ont pas été observées, par exemple : injections faites à un malade dont on a négligé d'examiner le cœur et les urines.

Et pourtant les contre-indications des arsénobenzols ne sont pas nombreuses. Suivant Ehrlich il faut comprendre les lésions inflammatoires du système nerveux central, la maladie d'Addison, l'état thymico-lymphatique et le cancer. Leredde y ajoute les myocardites et les néphrites non syphilitiques. Neisser élimine tous les sujets qui présentent des altérations de l'estomac, de l'intestin, du foie et des reins.

A l'heure actuelle, on a reconnu que l'on pouvait faire tolérer les arsenicaux à des malades auxquels on les avait refusés tout d'abord ; c'est ainsi qu'on les emploie dans des cas d'aortite et de néphrite spécifiques, de tabès et de paralysie générale. Mais il y a lieu d'observer la plus grande prudence et de surveiller attentivement ces malades.

b) *Les mauvaises techniques.* — Elles doivent bien souvent être incriminées.

Tantôt l'ampoule ouverte est restée trop longtemps au contact de l'air. Jamin cite un cas où une solution aurait été exposée à l'air pendant quinze jours avant d'être injectée !

Tantôt l'eau et la seringue elle-même sont employées chaudes, ce qui provoque la formation immédiate de produits toxiques.

D'autres fois le médicament est employé à des doses fantaisistes. Parmi plusieurs autres, Jamin

rapporte une observation, mortelle d'ailleurs, où un malade aurait reçu successivement 0 gr. 20 intramusculaire, 1 gr. 20 intraveineux et 0 gr. 60 intraveineux de novarsénobenzol.

Souvent on néglige de faire observer au malade le jeûne et le repos de rigueur le jour de l'injection.

Enfin combien de fois les injections sont-elles poussées beaucoup trop rapidement dans la veine, ce qui évidemment, provoque une moins grande diffusion des précipités formés dans la masse sanguine et favorise la formation des embolies capillaires.

C. — Accidents dus au médicament

Les uns sont dus à des propriétés spécifiques des arsénobenzols, les autres à une altération anormale du produit.

a) Se rattachent à la première catégorie les *écro-ries* suivantes :

1° Il était tout naturel d'attribuer les accidents à l'*intoxication arsenicale* et, de fait, il semble possible de lui rattacher, entre autres, quelques *écro-ries*. Les premières observations sont dues à Duhou. Les *écro-ries* qui apparurent chez des malades dont l'élimination rénale était insuffisante, et chez lesquels des injections très rapprochées produisaient une accumulation arsenicale. Ces conditions sont en effet nécessaires à l'intoxication et Jeanselme recherchant la localisation de l'arsenic dans les viscères chez des sujets soumis à un traitement arsenical, qui avaient succombé à des affections intercurrentes, a montré que la quantité d'arsenic accumulée dans les viscères est infime par rapport à la quantité introduite dans l'économie chez les sujets normaux, mais qu'il

y a accumulation dans les points faibles quand, pour une raison quelconque, le rein ne remplit plus son rôle d'émonctoire.

De plus, il semble bien que l'on puisse attribuer certains accidents à l'intoxication arsenicale. Plusieurs observations ont été rapportées et le professeur Balthazard, en particulier, a publié un cas tout à fait démonstratif.

Il s'agissait d'une femme, maîtresse d'un syphilitique, mais qui elle-même n'avait jamais présenté d'accident spécifique. Poussée par son amant qui, atteint de syphilophobie, avait été attiré par une annonce pleine de promesses publiée par un institut sérothérapique, cette femme reçut en quatre jours deux injections intraveineuses de 0 gr. 30 de salvarsan. Le 14 avril 1912, deux jours après la deuxième injection, elle s'alitait et le 19, elle était transportée à l'Hôtel-Dieu, dans le service du professeur Chantemesse. A ce moment elle se trouvait dans un état de torpeur accentué, répondant difficilement aux questions qu'on lui posait. Elle présentait de la céphalée, un peu de raideur de la nuque, mais sans Kernig, et surtout une paraplégie flasque et totale des membres inférieurs avec abolition des réflexes et perte complète des sensibilités tactile et douloureuse, accompagnée d'une constipation opiniâtre et de rétention d'urine. Le cathétérisme pratiqué ce jour-là et les jours suivants ramena toujours des urines plus ou moins sanglantes. Le lendemain et les deux jours qui suivirent, malgré l'apparition de taches purpuriques, une amélioration très nette se produisit. Le faciès était meilleur, la malade, sortie de sa torpeur ne souffrait pas, se sentait beaucoup mieux et présentait même un certain degré d'euphonie. Le 24 au matin on la trouvait dans son lit dans

un demi-coma, la langue sèche et fuligineuse, hoquetant, ayant eu des vomissements verdâtres. L'état général s'aggravait rapidement et la malade mourait le 28 avril.

Balthazard attribua cette mort à l'intoxication arsenicale. On ne pouvait en effet admettre de réaction locale autour de lésions nerveuses syphilitiques, puisque cette femme n'avait probablement jamais eu la syphilis. Au contraire, tous les symptômes relevés, en particulier la néphrite hémorragique, le purpura, la rémission trompeuse, cadraient très bien avec l'intoxication arsenicale aiguë et l'autopsie confirma cette hypothèse en montrant des hémorragies disséminées dans le cerveau et la dégénérescence des cordons médullaires antérieurs et latéraux.

2° Emery et Morin ont mis en cause l'*anaphylaxie*. Se basant sur les travaux et les expériences de Bruck, pour l'iodoforme, de Cruveilhier pour l'antipyrine et de Manoïloff pour le sulfate de quinine, ces auteurs admettent l'existence de l'anaphylaxie purement chimique et concluent que ce phénomène est à la base des accidents arsénobenzoliques.

3° Charles Fleig, le premier, dès 1912, en étudiant le salvarsan, avait remarqué que la nocuité des injections n'était pas due à la toxicité chimique du composé arsenical, mais à une *toxicité d'ordre mécanique*, causée par la précipitation massive du salvarsan au contact des albumines du sang et que cette action toxique était due à la phénolicité, et, déjà, il distingua une toxicité mécanique et une toxicité chimique.

4° Danysz estime que les arsénobenzols sont transformés dans le sang en composés insolubles ultérieurement redissous pour être éliminés dans l'urine.

Ces combinaisons insolubles se contracteraient avec les gaz et les sels contenus dans le plasma et en particulier avec les sels de chaux. Les accidents seraient donc produits d'une part, mécaniquement, en causant des *embolies capillaires*, d'autre part, physiquement et chimiquement en *troublant plus ou moins profondément l'équilibre chimique et osmotique du sang*.

5° Enfin Pomaret, dans sa thèse (*Considérations biochimiques sur les arsénothérapies*. Paris, 1920) constate que l'acidité phénolique du 606 se trouve inhibée dans le 914, en milieu neutre ou alcalin, par la chaîne latérale formaldéhyde sulfoxyrate de soude. Elle ne produit donc pas la coagulation des albumines. Mais pour peu que le milieu devienne acide, elle retrouve ses propriétés et la précipitation des albumines se produit.

Or Drouin avait montré dans sa thèse que le sang apparemment alcalin possédait en réalité une acidité liée à la présence de l'acide carbonique et Pomaret de conclure : « Sous l'influence du facteur acidité
« humorale, variable suivant les individus et, pour
« un même sujet, pour des causes physiologiques
« et pathologiques (fatigue, régime, jeûne, acidose,
« état fébrile, etc...) on entrevoit que la perturbation
« colloïdale des albumines du sang puisse varier proportionnellement à l'acidité du milieu et à la concentration de la solution injectée et, finalement se
« traduire, non par un complexe colloïdal d'adsorption diffusible sans incident clinique, mais par
« une précipitation du type suspensoïde, susceptible de s'emboliser dans les réseaux capillaires...

« Les composés salvarsaniques introduits dans le sang y déterminent de par leur phénolicité d'une part et l'acidité sanguine d'autre part, une pertur-

« bation d'ordre physicochimique colloïdoclasique,
« rentrant dans le cadre des phénomènes de choc
« étudiés par le professeur Widal et ses élèves,
« aboutissant à la formation d'un complexe col-
« loïdal protéino-arséno-phénolique, véritable albu-
« mine hétérogène de formation intravasculaire. *De*
« *par l'injection par la voie sanguine de ces médi-*
« *caments, véritables réactifs des albumines en milieu*
« *acide, on crée, avec une partie des protéiques*
« *du sang, une spécificité de constitution nouvelle,*
« *susceptible de réagir ultérieurement avec la modi-*
« *fication qui l'a produite et de déterminer le choc*
« *anaphylactique.* »

b) Se rattachent à la deuxième catégorie les faits suivants :

1° Il a été prouvé l'existence de *séries toxiques*. Lacapère, Lévy-Fränkcl, Emery, Thibierge, Queyrat, Sabouraud en ont observées.

Cette toxicité peut être due à la présence possible de groupements sulfo-aminés, d'acétone, de 606 dans le 914, à la teneur variable en arsenic et en soufre.

Queyrat a insisté sur la présence presque constante d'une trop grande quantité d'*amino-oxyphényl-arsénoxyde* qui est particulièrement toxique et dont un bon produit ne devrait contenir plus de 0,8 pour cent.

Il faut attribuer la toxicité de ces séries à une fabrication défectueuse et surtout à un contrôle mal fait ou insuffisant.

2° D'autre part, une ampoule isolée peut devenir toxique, soit qu'elle ait été portée à une *température* suffisante pour détériorer son contenu, soit que *le verre fêlé* ou poreux ait laissé l'air atmosphérique pénétrer au contact du produit.

3° Enfin, c'est *l'eau* qui sert à dissoudre la drogue

qui est chimiquement ou bactériologiquement impure ; et, quoique on ait sans doute exagéré au début, en la chargeant de tous les méfaits, il semble que l'emploi d'une eau quelconque ne soit pas indifférent.

Nous venons de résumer rapidement les principales explications de la pathogénie des accidents des arzenobenzols. Que faut-il en retenir ? Il semble que dans ces diverses théories, on puisse trouver selon les cas, la raison de tel ou tel accident particulier ; mais nous croyons qu'il serait exagéré de généraliser en les attribuant tous au même phénomène. Quoi qu'il en soit, nous estimons que les causes les plus importantes, actuellement connues, des accidents au cours du traitement par les arsénobenzols sont la réaction de Herxheimer, le choc anaphylactique de Pomaret, la toxicité accidentelle et le mauvais emploi des médicaments.

IV

VARIATIONS DE LA TOXICITÉ DES ARSÉNOBENZOLS

Lorsqu'on étudie la toxicité des arsénobenzols, il est une question qui se présente d'elle-même à l'esprit. Comment se fait-il, toutes conditions étant égales d'ailleurs, ou semblant l'être, que tantôt les accidents apparaissent, et que tantôt ils n'apparaissent point ? Comment se fait-il que lorsqu'on les observe, ils se montrent avec une irrégularité de forme et de temps, à première vue déconcertante, tantôt à la première injection, tantôt aux suivantes (Courtois-Suffit et Giroux en signalent à la huitième injection) soit avec une dose minime, soit avec une dose élevée ?

En réalité, on peut dire que jamais les conditions de l'expérimentation ne sont exactement les mêmes, qu'à un intervalle de huit jours, séparant deux injections l'une de l'autre, les humeurs de l'individu considéré — humeurs que nous avons vu jouer un rôle considérable dans la remarquable théorie de Pomaret — n'ont plus des réactions identiques ; mais aussi que le médicament, étant données sa complexité chimique et ses difficultés de fabrication, n'est peut-être pas toujours rigoureusement égal à lui-même.

C'est pourquoi nous avons eu la curiosité de rechercher quelle était la toxicité de produits de

marques différentes et de divers échantillons de la même marque.

Nous avons opéré en pratiquant des injections de novarsénobenzol dans la veine marginale de l'oreille du lapin suivant la technique classique.

Le poids des animaux a varié entre 2 kgr. 500 et 3 kilogrammes.

Pour chaque échantillon nous avons injecté deux ou trois sujets selon les cas. Nous avons employé les solutions concentrées préconisées par Ravaut et pour chaque expérience nous nous sommes servis de la même eau bidistillée. La durée de chaque injection a été de cinq minutes. Volontairement nous ne citerons aucune marque et appellerons x , y , z , les trois différents 914 que nous avons étudiés.

Voici les résultats de ces expériences :

EXPÉRIENCE N° 1

Nous avons étudié deux échantillons A et B de novarsénobenzol x ,

Echantillon A

Lapin n° 1. — Il reçoit 0 gr. 20 de produit par kilogramme et ne présente aucune réaction le jour même ni les jours suivants.

Lapin n° 2. — Il reçoit 0 gr. 28 de produit par kilogramme comme le précédent, il ne présente aucune réaction.

Echantillon B

Lapin n° 3. — Il reçoit 0 gr. 20 par kilogramme et ne présente pas de réaction.

Lapin n° 4. — Il reçoit 0 gr. 28 par kilogramme ; pendant les huit jours qui suivent, l'animal a une perte de poids de 125 grammes. La deuxième semaine, le poids remonte peu à peu et redevient normal le dix-neuvième jour.

Lapin n° 5. — Il reçoit 0 gr. 25 par kilogramme et ne réagit d'aucune manière.

EXPÉRIENCE N° 2

Nous avons étudié trois échantillons de novarsénobenzol γ

Echantillon A

Lapin n° 1. — Il reçoit 0 gr. 25 par kilogramme, pas de réaction.

Lapin n° 2. — Il reçoit 0 gr. 30 par kilogramme. Pendant trois jours on n'observe pas de réaction appréciable. Le matin du quatrième jour l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Echantillon B

Lapin n° 3. — Il reçoit 0 gr. 25 par kilogramme, pas de réaction.

Lapin n° 4. — Il reçoit 0 gr. 28 par kilogramme, pas de réaction.

Lapin n° 5. — Il reçoit 0 gr. 30 par kilogramme, pas de réaction.

Echantillon C

Lapin n° 6. — Il reçoit 0 gr. 30 par kilogramme. En quatre jours il diminue de 110 grammes, puis le poids remonte et redevient normal le dixième jour.

Lapin n° 7. — Il reçoit 0 gr. 25 par kilogramme, pas de réaction.

EXPÉRIENCE N° 3

Nous avons étudié deux échantillons A et B de novarsénobenzol α .

Echantillon A

Lapin n° 1. — Il reçoit 0 gr. 25 par kilogramme, pas de réaction.

Lapin n° 2. — Il reçoit 0 gr. 30 par kilogramme, l'animal ne mange pas l'après-midi qui suit l'injection et reste « fati-

gué» dans un coin de sa cage. Le lendemain il est rétabli et ne présente plus d'autre réaction.

Echantillon B

Lapin n° 1. — Il reçoit 0 gr. 25 par kilogramme, pas de réaction.

Lapin n° 2. — Il reçoit 0 gr. 30 par kilogramme, pas de réaction.

Des diverses expériences dont nous venons de donner les résultats, il nous faut conclure que pour ces différents échantillons, l'indice de toxicité a toujours été supérieur à 0 gr. 25 par kilogramme d'animal. Certes, ce chiffre très élevé correspond à une toxicité faible et reste très éloigné des doses employées en thérapeutique humaine. Mais il faut tenir compte de ce que nous avons opéré sur des échantillons qui avaient déjà subi dans les laboratoires des fabricants un premier contrôle dont nous ne doutons pas de la rigueur.

Cependant, quoique, dans la plupart des cas nous n'ayons pas atteint l'indice toxique réel, il faut remarquer que le lapin n° 4 de l'expérience n° 1, que les lapins n° 2 et 6 de l'expérience n° 2, que le lapin n° 2 de l'expérience n° 3 ont présenté des réactions plus ou moins vives alors que dans ces mêmes expériences, les autres sujets n'ont aucunement réagi pour les mêmes doses. Et si ces doses sont très élevées et même de beaucoup supérieures à celles indiquées comme doses toxiques par de nombreux auteurs, il n'en reste pas moins que les différents échantillons et les différentes marques ont des toxicités différentes et que l'on peut admettre, que pour des raisons de susceptibilité particulière dont nous avons parlé antérieurement, un individu A réagira

à un échantillon α auquel un homme B ne réagira pas et que peut-être A n'aurait pas réagi à l'échantillon γ moins toxique que α .

Dans ces conditions, il serait peut-être bon d'exiger des fabricants de livrer toutes les ampoules destinées à un même traitement issues de la même série ; car il y a moins de chances que, n'ayant pas eu de petites réactions avec les faibles doses d'une série, un individu ait une grosse réaction avec une forte dose de cette même série.

De plus il serait à souhaiter que les fabricants mentionnent sur leurs produits la toxicité constatée pour la série livrée ce qui permettrait d'éliminer les toxicités les plus élevées qui, tout en étant fort au-dessus de la dose classiquement admise pour l'homme, peuvent cependant être dangereuses dans certains cas particuliers.

V

LA RESPONSABILITÉ DU MÉDECIN ET DU FABRICANT

Le médecin peut se trouver incriminé chaque fois qu'un accident se produit du fait d'un traitement par les arsénobenzols.

En effet, conformément aux articles 1382 et 1383 du Code civil et 319 et 320 du Code pénal, le médecin est responsable de toute faute lourde commise au cours de sa profession.

Dans quelles conditions peut-il être inquiété ? Plusieurs cas peuvent se présenter :

PREMIER CAS. — Il s'agit quelquefois d'un malade traité à l'insu de sa famille, qui meurt subitement à la suite d'une injection arsenicale. Le médecin, lié par le secret professionnel, ne peut se disculper aux yeux des parents, et ceux-ci le poursuivent pour homicide par imprudence.

Courtois-Suffit et Giroux en ont publié une observation typique :

Mme B..., âgée de 30 ans, mariée, est soignée pour une syphilis récente et non douteuse par le Dr M... Mme B... lui demande de la soigner énergiquement. Le Dr M..., après avoir pris l'avis d'un confrère, décide d'instituer une cure classique d'injections intraveineuses de novarsénobenzol. L'examen des urines ne décelant aucun élément anormal, et aucune contre-indication n'ayant été relevée, le traitement spécifique fut commencé le 16 avril 1918.

La malade se rendait chez son médecin à chaque injection vers deux heures de l'après-midi, à jeun depuis le matin. Le produit employé fut le novarsénobenzol et l'élément de dissolution, de l'eau bidistillée offrant toute garantie. La malade reçut successivement huit injections intraveineuses à doses progressivement croissante de 0 gr. 15 à 0 gr. 90 suivant la méthode de Ravaut, après ingestion à chaque séance de XV gouttes de solution d'adrénaline au 1/1000.

Le 22 juin 1918, après que la malade eut déclaré n'avoir éprouvé aucun malaise à la suite de la précédente injection, la huitième injection est pratiquée dans les conditions habituelles, très lentement, la patiente allongée sur un canapé.

Après un repos de quatre à cinq minutes, Mme B... se lève et se revêt, puis chancelle et perd connaissance. Elle présente alors des vomissements et des crises convulsives. Le pouls est petit, la respiration stertoreuse. Le Dr M... injecte de l'adrénaline, mais l'état comateux persiste. Le cœur faiblit et malgré les injections d'adrénaline, d'éther, d'huile camphrée, malgré les tractions rythmées de la langue, la mort survient deux heures après le début de la crise.

Courtois-Suffit, chargé d'apprécier si le médecin devait être rendu responsable de la mort de Mme B..., pratiqua l'autopsie dont les résultats négatifs ne permirent pas de préciser les causes de la mort et ne montrèrent pas de contre indication qui eût pu interdire le traitement arsenical. D'autre part, il n'existait aucune faute lourde ou négligence imputable au Dr M... qui avait pris toutes les précautions nécessaires et avait convenablement pratiqué l'injection intraveineuse.

La responsabilité du Dr M..., ne pouvait donc être mise en cause et l'ordonnance de non-lieu dont il a bénéficié était pleinement justifiée.

DEUXIÈME CAS. — Il s'agit d'un malade dont la nature du traitement est connue de ses proches et qui meurt à la suite d'une injection. Il est exceptionnel que le médecin soit poursuivi pour homicide

par imprudence, à moins qu'on ne puisse relever, contre lui une faute lourde telle que :

a) *Défaut d'asepsie.* — A l'heure actuelle, il peut paraître paradoxal de relever la mention « défaut d'asepsie ». Cependant les journaux médicaux ont signalé certaines affaires médico-légales où des praticiens étaient poursuivis pour avoir provoqué, à la suite de piqûres, des abcès ou même des phlegmons. En réalité, l'enquête a toujours montré que les précautions nécessaires avaient été prises et que le médicament injecté, seul, devait être incriminé.

b) *Diagnostic insuffisant.* — Tantôt les injections ont été faites à un malade chez lequel on a diagnostiqué à tort la syphilis en s'appuyant sur des signes cliniques insuffisants et sans faire de réaction de Wassermann.

Tantôt, le médecin a négligé des contre-indications évidentes (néphritique dont il a omis d'examiner l'urine, cancéreux, syphilitique nerveux chez lequel il a institué un traitement trop brutal, etc.). A la suite de plusieurs poursuites de ce genre, on peut conclure qu'en pratique, avant le traitement par les arsénobenzols, on pratiquera un Wassermann, une analyse complète d'urine, on mesurera la tension artérielle du malade et dans certains cas, on dosera l'urée de son sang.

c) *Mauvaises techniques opératoires.* — Dans ce groupe, nous placerons les injections faites à un malade non à jeun, non couché, ne se reposant pas après l'injection, les injections d'un produit grossièrement défectueux, les injections faites en dehors de la veine ou poussées trop rapidement, l'emploi d'une eau impure ou de doses fantaisistes, etc.

TROISIÈME CAS. — Les accidents non mortels peuvent amener le client à poursuivre son médecin pour in-

capacité prolongée, pour préjudice esthétique (éruptions, cicatrices), pour frais de maison de santé. De même que, précédemment, la responsabilité du médecin pourrait être engagée s'il y avait faute lourde de sa part.

Souvent aussi, certains clients, ainsi que l'ont fait remarquer Courtois-Suffit et Bourgeois dans leur Revue Générale sur la responsabilité médicale (*Paris Médical*, 1921), profitent de prétendus accidents pour refuser de payer les honoraires médicaux.

QUATRIÈME CAS. — Exceptionnellement, les accidents ont eu lieu dans des cliniques douteuses, soi-disant spécialisées dans le traitement de la syphilis et dont les tenanciers, ne voyant dans les malades qu'une source de revenus proportionnelle au nombre d'injections pratiquées, instituent des traitements inutiles et souvent dangereux.

Dans un cas récent, un jugement du tribunal de la Seine a infligé une condamnation sévère qui, nous l'espérons, contribuera à expurger la corporation médicale.

Il s'agissait d'un employé de chemin de fer qui s'était rendu dans la clinique du Dr X... pour se faire examiner. Il ne fut pas reçu par le Dr X..., mais par le Dr Y..., lui aussi poursuivi. Celui-ci, au premier coup d'œil, diagnostiqua la syphilis, envoya M. D... chercher chez lui l'argent qui lui manquait et, à son retour, lui fit une première injection d'arsénobenzol. Le Dr Y... diagnostiqua aussi chez la femme de M. D... la syphilis et lui ordonna une pommade et des injections. Au bout de trois semaines de traitement, à la troisième injection, M. D. mourait à l'hôpital Beaujon où il avait été transporté d'urgence.

Mme D., examinée à l'hôpital Saint Louis, fut reconnue non syphilitique. L'enquête montra que le

traitement appliqué à M. D... était un traitement automatique, le même pour tous les gens syphilitiques ou non, qui se présentaient à la clinique ; que les médecins ne tenaient aucun compte des contre-indications : que les malades étaient insuffisamment ou même pas du tout surveillés au cours du traitement ; enfin que le Dr X... se livrait à une publicité éhontée et ne poursuivait qu'un but bassement commercial. Les D^{rs} X... et Y... bénéficièrent de la loi d'amnistie du 24 octobre 1919, mais furent cependant condamnés à payer solidairement 25.000 fr. à la veuve de M. D... et 25.000 francs au nom de l'enfant mineur de la victime.

CINQUIÈME CAS. — Mais il est un point sur lequel on n'a peut-être pas, à notre avis, insisté suffisamment jusqu'ici, c'est le rôle de la qualité du médicament dans les accidents. Nous croyons savoir, qu'à la suite de cas malheureux, signalés à des fabricants, d'ailleurs de bonne foi, des séries entières, particulièrement toxiques furent retirées du commerce. Or, la responsabilité de l'industriel pourrait aussi être mise en cause, s'il était prouvé que les accidents sont dus à la mauvaise qualité du produit. A notre connaissance, quoiqu'il y ait eu indubitablement des séries toxiques, jamais les fabricants n'ont jusqu'ici été inquiétés. Ils ne pourraient se mettre à couvert qu'en donnant les preuves d'un contrôle chimique et biologique rigoureux, contrôle dont nous verrons plus loin l'importance.

VI

DES MOYENS QUE LE MÉDECIN ET LE FABRICANT ONT A LEUR DISPOSITION POUR METTRE LEUR RESPONSABILITÉ A COUVERT

Les accidents augmentant avec la diffusion des arsénobenzols, on ne voit plus guère de mois où ils ne soient évoqués devant les tribunaux à l'occasion de poursuites contre des médecins. Il nous reste à étudier maintenant, comment ces derniers peuvent se mettre à couvert, et éviter dans la mesure du possible des suites fâcheuses pour leurs clients et pour eux-mêmes.

A. — Le médecin

Il est de toute évidence que *les contre-indications* formelles doivent être respectées d'une façon absolue. Les malades atteints de cancer, de néphrite non syphilitique, de maladie d'Addison, de cardiopathies, doivent être éliminés. Avant toute injection, il y aura toujours lieu de faire une analyse d'urine complète, de prendre la tension artérielle, et dans certains cas, de doser l'urée sanguine.

Quant aux syphilis nerveuses, qu'Ehrlich avait primitivement écartées du traitement arsenical, la plupart des auteurs pensent aujourd'hui qu'elles relèvent des arsénobenzols, en prenant toutefois cer-

taines précautions. Sicard, dans ce cas, administre le 914 à la dose quotidienne de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 jusqu'à une dose totale de 8 à 9 grammes et obtient d'excellents résultats.

S'il n'est pas du ressort du médecin de juger de la *valeur chimique du médicament* qu'il injecte, il doit cependant écarter tout produit grossièrement défectueux et rejeter en particulier les ampoules suspectes, fêlées, ne détonant pas à l'ouverture ou contenant un produit de couleur anormale brune ou rougeâtre.

Il y a un gros intérêt pour le médecin à se servir pour les injections d'arsénobenzols provenant d'une *même série de fabrication*. Il lui sera facile de rejeter le reste de la série quand il aura observé aux faibles doses des phénomènes d'intolérance. D'autre part, il sera sûr d'opérer avec un produit présentant constamment la même toxicité.

La seringue employée aura été préalablement stérilisée et aura largement eu le temps de se refroidir avant son usage ; cette précaution fort simple est très importante car la chaleur détériore les arsénos et provoque la formation d'arsénoxyde très toxique.

De même *l'eau* employée pour dissoudre le produit sera parfaitement stérilisée et chimiquement pure pour éviter les accidents signalés par Emery et Sicard.

Le malade devra être à jeun ; il sera couché pendant l'injection et les quelques minutes qui suivront ; il se reposera le reste de la journée et se gardera d'excès de toute nature.

Nous ne parlerons pas du soin tout particulier qu'il faut avoir de ne pas laisser de liquide se répandre hors de la veine, mais nous insisterons sur *la lenteur avec laquelle l'injection doit être faite*.

Milian préconise l'injection très lente d'une dizaine de minutes avec l'appareil à « gaveuse ». Cette extrême lenteur a l'avantage de permettre l'arrêt de l'injection si une crise nitritoïde se produit, et surtout de répartir dans une masse de sang considérable les précipités formés dont les effets nocifs sont ainsi annihilés. Milian recommande aussi, tant au point de vue lenteur qu'au point de vue de la pratique de l'anti-anaphylaxie, d'injecter une quantité infime de solution, d'attendre une quinzaine de secondes, d'injecter de nouveau une très petite quantité, d'attendre encore quinze secondes, de recommencer au besoin une ou deux fois cette manœuvre, puis de laisser couler ensuite le liquide à son taux normal.

Dans la pratique, la plupart des médecins se servent de la seringue ; ils devront de même pousser l'injection fort lentement et, dans le courant de cette opération, aspirer et refouler une ou deux fois le sang de la veine.

Sur la question des *doses*, les auteurs sont à peu près d'accord et emploient en général les doses progressivement croissantes. L'on peut considérer comme classique, la série suivante d'injections faites à une semaine d'intervalle : 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90, etc.

Les réactions consécutives à l'injection doivent être minutieusement notées ; elles constituent des indices très nets de la tolérance du sujet. La céphalée, les vomissements, la diarrhée, l'hypersécrétion lacrymale et salivaire, le coryza, l'augmentation du volume du testicule, l'élévation de la température le jour de l'injection ou les deux ou trois jours qui suivent, sont, pour Milian, des indications formelles de ne pas passer à la dose supérieure et, dans le cas où ces phénomènes se renouvelleraient aux injec-

tions suivantes non augmentées de dose, de suspendre le traitement.

Enfin, il sera bon d'administrer préventivement de l'*adrénaline* aux malades qui supportent mal les arsénicaux et auxquels, pour une cause quelconque, le traitement novarsénobenzolique devra être continué.

B. — Le fabricant

Nous ne croyons pas que jusqu'ici il y ait eu de fabricant inquiété pour avoir mis dans le commerce des arsénobenzols pourvus d'une toxicité anormale, mais les industriels, eux aussi doivent être prêts, au cas où à la suite d'accidents, la victime se retournerait contre eux, à pouvoir se justifier et à dégager leur responsabilité.

Ils ont deux moyens à leur disposition : le contrôle chimique et le contrôle biologique.

Il nous paraît regrettable qu'une question aussi délicate et aussi importante que celle du contrôle de la toxicité de tels produits, soit laissée au choix et à la bonne volonté de l'usiner. En effet, ces contrôles, qui rentrent dans ce qu'il est convenu d'appeler « le secret de fabrication », ne sont pas appelés à être jugés par le public et par le médecin. D'autre part, ils varient par cela même pour les diverses maisons, ce qui explique les toxicités différentes des produits livrés au commerce.

Quoi qu'il en soit d'une manière générale, les arsénobenzols, avant leur mise en circulation, sont d'abord examinés *au point de vue chimique*.

La quantité d'arsenic devra être rigoureusement dosée ; elle sera de 30 o/o pour le salvarsan de 20 o/o pour le néosalvarsan.

Le chimiste recherchera si, au cours de la fabrication il n'a pas introduit d'impuretés dans son produit en particulier, il vérifiera s'il n'existe pas de traces d'acétone, d'alcool méthylique et si la base 606 libre, ne se trouve pas dans le 914.

Les travaux de Boisseau ont montré qu'il était très difficile d'éliminer complètement du produit définitif les corps intermédiaires par lesquels passent successivement les arsénobenzols au cours de leur fabrication. Or, certains de ces corps, en particulier l'acide ortho-nitro-oxy-phényl-arsénique et l'acide dinitro-oxy-phényl-arsénique sont très toxiques. Le chimiste devra donc les rechercher et, s'il est impossible en réalité de les éviter complètement, ne les admettre qu'à l'état de traces.

Enfin, il dosera soigneusement l'arsénoxyde suivant la méthode indiquée par Cousin. En effet, ce corps qui existe dans tout arsénobenzol ne devrait pas atteindre plus de 0,8 o/o à 0,9 o/o dans un bon échantillon, car s'il est beaucoup plus actif contre les tréponèmes que le salvarsan, il est aussi vingt fois plus toxique que lui pour l'homme. Or, les recherches de Cousin ont montré que toujours, les échantillons qu'il a examinés contenaient une proportion d'arsénoxyde supérieure à la normale et qui, dans certains lots, atteignait 2 et 3 o/o. A la suite de ces travaux, Queyrat a demandé, sans succès d'ailleurs, que les fabricants indiquent sur leurs produits la teneur en arsénoxyde.

Au point de vue biologique, la toxicité est contrôlée suivant les réactions que font des animaux auxquels le produit a été injecté par voie intraveineuse.

Les uns utilisent la souris, d'autres et ce sont les plus nombreux le lapin, d'autres encore le chien.

Or les diverses races animales ne réagissent pas toutes de la même manière, souvent même, très différemment aux médicaments en général et aux arsénobenzols en particulier. Nous pensons qu'il est difficile de conclure que l'homme supportera facilement un produit parce qu'un lapin l'aura bien supporté au préalable. L'animal qui réagit le plus sensiblement comme l'homme est le cheval, mais on comprendra qu'il ait été écarté jusqu'ici des laboratoires de contrôle à cause de son prix élevé.

Nous croyons savoir d'autre part que certaines maisons ont perfectionné ce contrôle biologique et, en employant certains procédés, peuvent tirer des indications beaucoup plus précises et plus importantes que celles données par les méthodes classiques. Mais ces maisons conservent jalousement secrètes les améliorations qu'elles ont trouvées, les faisant entrer, comme nous le disions antérieurement, dans « les secrets de fabrication ».

Nous voyons donc, qu'à l'heure actuelle, le contrôle biologique de la toxicité des arsénos, contrôle qui est le meilleur indice de ce que pourra être l'action du médicament chez l'homme, n'est pas établi sur des bases constantes suivant les différentes marques. Nos expériences personnelles relatées au chapitre IV, confirment cette nécessité du contrôle biologique suivant des méthodes identiques et de l'indication au médecin de l'indice de toxicité du produit employé en unités déterminées et constantes.

VII

CONCLUSIONS

1° Bien qu'utilisés depuis plus de dix ans et que la technique se soit perfectionnée, il ne se passe pas de mois que devant les sociétés savantes, et aussi devant les tribunaux, ne soient évoqués des accidents mortels ou en tout cas très graves causés par les arsénobenzols.

2° Ces accidents peuvent être dus à une faute lourde du médecin (emploi d'un produit mal conservé, d'une eau impure, d'une seringue trop chaude; défaut de stérilisation; jeûne et repos du malade négligés; contre-indications non observées; injection poussée trop rapidement). C'est là un fait absolument exceptionnel à l'heure actuelle et qui n'a pu être relevé que contre les tenanciers de certaines cliniques spéciales exploitées dans un but plutôt commercial que médical.

3° Le plus souvent, les accidents peuvent survenir alors que le médecin, ayant pris toutes les précautions, n'a rien à se reprocher. On les attribue alors soit à l'intoxication arsénobenzolique, malheureusement encore inévitable dans l'état actuel de nos connaissances, soit à une mauvaise qualité du produit. Dans ce dernier cas, le fabricant voit sa responsabilité engagée puisqu'il était impossible au médecin d'apprécier la mauvaise qualité du médicament.

4° On peut éviter dans une certaine mesure cette toxicité des arsénobenzols en se servant d'un produit rigoureusement pur et éprouvé aux points de vue chimique et biologique. Ce contrôle chimique et biologique n'est pas rendu actuellement obligatoire par la loi. Il serait à souhaiter que les arsénobenzols livrés par le commerce le soient en ampoules de même série de fabrication et accompagnées d'un certificat de contrôle indiquant la toxicité en unités bien déterminées.

Le médecin serait ainsi renseigné sur la qualité du produit injecté et la fréquence des accidents arsénobenzoliques se trouverait diminuée dans la mesure du possible.

Vu : le Président de la thèse
BALTHAZARD

Le Doyen
POUCHEZ

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL

VIII

BIBLIOGRAPHIE

- Balthazard*. — Un cas de mort par le salvarsan, myélite et néphrite aiguës (La Pratique médico-légale, 1914).
- Boutelier*. — Accidents cutanés des arsénobenzols. Thèse de Paris, 1920.
- Carle*. — Le néosalvarsan (Lyon médical, 1912).
- A propos des méfaits des arsénobenzols (Annales des maladies vénériennes, novembre 1920).
- Cheinisse*. — Les accidents en série dus aux arsénobenzols (Presse médicale, 1921, n° 39).
- Quelques procédés pratiques pour éviter le choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes (Presse médicale, 1921, n° 51).
- Congrès international de Dermatologie et Syphiligraphie. Rome, 8-13 avril 1912.
- Congrès international des Sciences médicales. Londres, 6-12 août 1913.
- Cousin*. — Les moyens d'apprécier les qualités des arsénobenzols (Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1920, n° 6).
- Courtois-Suffit et Giroux*. — Responsabilité médicale. Mort subite chez un médecin d'une jeune femme à la suite d'une injection médicamenteuse dans les veines (Gazette des Hôpitaux, 23 janvier 1919).
- Courtois-Suffit et Bourgeois*. — La responsabilité médicale, revue générale (Paris médical, 1921).
- Danysz*. — Les causes des troubles observés après injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises

- anaphylactiques (Académie des Sciences, 4 septembre 1916).
- Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les prévenir (Académie des Sciences, 30 octobre 1916).
- Les arsénobenzènes dans l'organisme (Annales de l'Institut Pasteur, mars 1917).
- Duhot.* — Etudes préliminaires et expérimentales sur le néosalvarsan. Maloine, 1912.
- Ehrlich.* — La toxicité du salvarsan (Bulletin général de thérapeutique. Paris, 1911).
- Ehrlich et Hata.* — La chimiothérapie de la syphilis expérimentale. Edition française d'Emery, 1911.
- Emery.* — Communication à la Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, 22 février 1912.
- Emery et Morin.* — Accidents par les arsénobenzols et anaphylaxie (Paris médical, 1920, n° 4).
- Fleig.* — Sur les injections intraveineuses de salvarsan. Maloine, 1910.
- Résumé des recherches sur la toxicité du salvarsan (Montpellier médical, 1912).
- La toxicité du salvarsan. Maloine, 1914.
- Golay.* — La question des appareils de verre dans les accidents du néosalvarsan (Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1919, n°s 7 et 8).
- Hudelo.* — Recherches cliniques et expérimentales sur le Néosalvarsan (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., 1912).
- La diversité actuelle des traitements de la syphilis (Paris médical, 5 mai 1917).
- Jacqué et Sluys.* — Notes sur le néosalvarsan (Gazette des Hôpitaux, 1912).
- Jamin.* — Le salvarsan et ses accidents. Thèse Paris, 1913.
- Jeanselme, Vernes, Bloch et Bertrand.* — La localisation de l'arsenic dans les viscères après injections de 606 (Presse médicale, 22 octobre 1913).
- Joltrain.* — Un cas de mort à la suite de deux injections de néosalvarsan (Société médicale des Hôpitaux, 24 janvier 1914).

Lacapère. — Communication. Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, 22 février 1912.

— La réaction congestive locale dans le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux (Presse médicale, 13 mai 1918).

— Accidents dus à la toxicité de certains échantillons arsenicaux (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., 10 avril 1919 et 15 mai 1919).

Langevin. — Accidents graves épileptiformes et délirants dus au néosalvarsan (Société méd. des Hôp., 5 mai 1916).

Legrain. — Les accidents cutanés des arsenobenzols (Revue médicale française, 1920, n° 4).

Leredde. — Les accidents mortels attribués au salvarsan (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., 1^{er} février 1912).

— Communication. Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, 22 février 1912.

— Premières observations sur le néosalvarsan (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., 6 juin 1912).

— Pathogénie des accidents des arsenobenzols et mécanisme de l'apoplexie séreuse (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., 8 mai 1919).

Lévy-Bing et Dusœux. — Le néosalvarsan (Gazette des Hôpitaux, 1912).

Melon. — Les accidents immédiats des arsénobenzols. Thèse Bordeaux, 1919.

Milian. — L'ictère du salvarsan (Annales des maladies vénériennes, octobre 1919).

— Communication (Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, 22 février 1912).

— Les intolérants du 606 (Bull. soc. franç. dermat. et syphil., 5 décembre 1912).

— La réaction de Herxheimer (Paris médical, 15 novembre 1913).

— Du rôle préventif et curateur de l'adrénaline (Soc. franç. dermat. et syphil., 5 février 1914).

- Etat actuel de la question des arsénobenzols (Paris médical, 5 avril 1919).
 - La syphilis en 1920 (Paris médical, 6 mars 1920).
 - Traitement préventif et curatif de la crise nitritoïde (Presse médicale, 13 août 1921).
 - Mouneyrat.* — De la toxicité des arsénobenzols employés en thérapeutique (Bulletin de l'Académie des Sciences, 1912, p. 284-286).
 - Etudes expérimentales sur la toxicité des arsénobenzols (Journal de pharmacie et de chimie, 1^{er} août 1913).
 - Pomaret.* — Considérations biochimiques sur les arsénothérapies. Thèse Paris, 1920.
 - Crise nitritoïde expérimentale (Société de Biologie, 30 avril 1921).
 - Queyrat.* — Communication (Soc. méd. des Hôp., 8 avril 1921).
 - Ravaut.* — Les réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques traités par le salvarsan et la méningo-vascularite syphilitique (Presse médicale, 2 mars 1922).
 - Les injections concentrées de novarsénobenzol (Soc. franç. Dermat. et Syphil., 1913).
 - Nouvelle simplification de la technique des injections intraveineuses d'arsénobenzol (Presse médicale, 1915, n° 48).
 - Richaud.* — La chimiothérapie (Presse médicale, 1920, n° 63).
 - Sicard.* — Communication (Soc. méd. des Hôp., 24 octobre 1919).
 - Spillmann.* — Les dangers du néosalvarsan (Soc. franç. Dermat. et Syph., 5 février 1914).
 - Touraine.* — La crise hypotensive dans le traitement arsenical de la syphilis (La médecine, 1919, n° 2).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Les accidents des arsénobenzols.....	11
Pathogénie des accidents des arsénobenzols.....	14
Variations de la toxicité des arsénobenzols.....	23
La responsabilité du médecin et du fabricant.....	28
Des moyens que le médecin et le fabricant ont à leur disposition pour mettre leur responsabilité à couvert.....	33
Conclusions.....	39
Bibliographie.....	41



Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 5504-22



